

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
14. Juli 2005 (14.07.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/063696 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07C 255/41**,
A61K 31/277, A61P 25/16, C07C 253/30

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/CH2004/000754

(22) Internationales Anmeldedatum:
27. Dezember 2004 (27.12.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
PCT/CH03/00853
31. Dezember 2003 (31.12.2003) CH
940/04 4. Juni 2004 (04.06.2004) CH

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **CILAG AG** [CH/CH]; Hochstrasse 201, CH-8205 Schaffhausen (CH).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **BADER, Thomas** [DE/CH]; Buchzelgstrasse 78, CH-8053 Zürich (CH). **FUREGATI, Markus** [CH/US]; 401 Shady ave apt. C401, Pittsburg, 15206 PA (US). **JUNGMANN, Oliver** [DE/DE]; Tannenweg 15, 78166 Donaueschingen (DE).

(74) Anwalt: **BRAUN, André**; Braun & Partner, Reussstrasse 22, CH-4054 Basel (CH).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 9. September 2005

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: NOVEL CRYSTALLINE FORMS OF ENTACAPONE AND PRODUCTION THEREOF

(54) Bezeichnung: NEUE KRISTALLINE FORMEN VON ENTACAPONE UND DEREN HERSTELLUNG

(57) **Abstract:** The invention relates to three novel forms of entacapone. These are peripheral and selective COMT inhibitors which in combination with levodopa and decarboxylase inhibitors can be used to treating Parkinson's syndrome. Said novel forms arise by crystallization of entacapone in respectively determined conditions. In certain cases, entacapone can be used as a raw product, in a special case it can be used in situ as the product of Knoevenagel condensation of 3,4-dihydroxy-5-nitro-benzaldehyde and N,N-diethyl-2-cyano-acetamide. Also disclosed are improvements of said condensation in relation to the catalyst and the production of the two components thereof.

(57) **Zusammenfassung:** Beschrieben werden drei neue kristalline Formen von Entacapone. Diese sind periphere und selektive COMT-Inhibitoren, welche - in Kombination mit Levodopa und einem Decarboxylasehemmer - zur Behandlung des Parkinson-Syndroms verwendet werden können. Diese neuen Formen entstehen durch Kristallisation von Entacapone unter jeweils bestimmten Bedingungen. In gewissen Fällen kann dabei das Entacapone als Rohprodukt eingesetzt werden, in einem speziellen Fall sogar in situ als Produkt einer Knoevenagel-Kondensation von 3,4-Dihydroxy-5-nitro-benzaldehyd und N,N-Diethyl-2-cyano-acetamid. Beschrieben werden weiterhin Verbesserungen dieser Kondensation bezüglich des Katalysators und der Herstellung ihrer beiden Komponenten.

WO 2005/063696 A3